

АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ



*І.М. СКРИПНИК, д.м.н., професор
Кафедра післядипломної освіти
лікарів-терапевтів
Вищий державний навчальний
заклад України «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава*

Епідеміологія

Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему. За поширеністю й соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [3, 10].

За статистичними даними, лідером за вживанням алкоголю у країнах Європи у 1999 р. була Росія. Так, уживання етанолу однією особою за рік у Росії становило 15 л (плюс додатково 6 л з підпільних джерел), Франції — 10,8 л, Німеччині — 10,6 л, Італії — 7,7 л [13]. В Україні у 2002 році в структурі поширеності розладів психіки та поведінки наслідок вживання психоактивних речовин хронічні алкогольні синдроми склали 1352,13 на 100 тис. населення (86,3 % від усієї групи), а середній по Україні показник смертності від алкогольного цирозу печінки (ЦП) — кінцевої ланки АХП — у 2001 році становив 4,5 проти 3,7 на 100 тис. населення у 2000 році [11].

Систематичне вживання алкоголю призводить насамперед до розвитку алкогольного стеатогепатиту (АСГ), надалі до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування — до цирозу печінки (незворотний процес у печінці із системними проявами алкоголізму — енцефалопатією, кардіоміопатією тощо).

У США від 5 до 10 % населення — хронічні алкоголіки, які потребують

медичного спостереження. у 15 % з них упродовж 10–20 років формується ЦП. Кожен рік від термінальної стадії АХП помирає до 20 тис. осіб. Алкоголь разом із вірусною інфекцією є основним етіологічним фактором хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП).

АХП об'єднує різноманітні порушення структури й функціональної спроможності органа, викликані тривалим і систематичним вживанням алкогольних напоїв (табл. 1).

Таблиця 1. Алкогольна хвороба печінки (А.И. Хазанов, 2002)

Характер алкогольної хвороби печінки	Виникнення за умов щоденного вживання алкоголю
Жирова дистрофія печінки (стеатоз печінки)	Переважно ризиковано
Стеатогепатит	Переважно безпечно
Цироз печінки*	Пенквіно 1 — 80–160 г етанолу на добу Пенквіно 2 — 160 г і більше етанолу на добу

Примітка: * — гострий алкогольний гепатит виникає за умов щоденного вживання етанолу на рівні Пенквіно 2.

Печінка є мішенню для алкоголю, що справляє на неї токсичний вплив. Мінімальна щоденна доза чистого алкоголю, за якої розвивається ЦП, для чоловіків становить 60 г, а для жінок — 30 г. Характер ураження печінки не завжди прямо пропорційний кількості вживаного алкоголю. Згідно з даними ВООЗ (1997), чоловікам не бажано приймати більш ніж 21 порцію, а жінкам — понад 14 порцій (1 порція еквівалентна 150 мл сухого вина або 250 мл пива, що дорівнює 40 мл 40% іншого алкогольного напою). Існує думка, що вживання алкоголю в малій кількості позитивно впливає на діяльність серцево-судинної системи, але наукове підтвердження цього факту відсутнє. Переконливо доведені гепатотоксичні властивості алкоголю та визначені його безпечні дози щодо розвитку АХП (табл. 2).

Доведена виражена залежність між ризиком розвитку ЦП і кількістю алкоголю, а також тривалістю його вживання.

Проте лише у 20 % хворих формується ЦП. У жінок при вживанні незначних доз алкоголю АХП розвивається за короткий термін і навіть алкогольна абстиненція не призупи-

Таблиця 2. Дози алкоголю за ступенем безпечності щодо розвитку АХП

Ступінь безпечності	Доза алкоголю, мл (щоденна)
Відносно безпечна	40–60 (жінки) 100–150 (чоловіки)
Небезпечна	80–160 (жінки) 200–400 (чоловіки)
Дуже небезпечна	Понад 160 (жінки) Понад 400 (чоловіки)

няє у 50 % з них прогресування хвороби до термінальної стадії.

Алкогольний цироз формується у 50 % гомозиготних близнюків та у 5 % гетерозиготних. Встановлена асоціація АХП з антигенами HLA B8, B14 і DR3 [7].

Метаболізм алкоголю. Етанол окислюється переважно в печінці, де метаболізується 75–98 % введеного в організм алкоголю, і лише незначна його кількість окислюється у шлунку. Швидкість розщеплення алкоголю у печінці до кінцевих продуктів — вуглекислоти і води — становить у чоловіків 0,1 г/кг/год, у жінок вона на 10 % менша. Організм дорослої людини масою 70 кг може метаболізувати протягом доби до 160 г чистого алкоголю.

Алкоголь (етанол) метаболізується переважно в гепатоцитах за допомогою ферменту алкогольдегідрогенази (АлДГ), що шляхом дегідрування перетворює його на ацетальдегід, з якого в циклі Кребса через ацетил-КоА утворюється CO_2 і виділяється енергія. Існує три ізоферменти АлДГ: АлДГ₁, АлДГ₂, АлДГ₃. Два останні ізоферменти суттєво швидше метаболізують алкоголь, продукуючи у великій кількості ацетальдегід. Крім того, меншою мірою, здійснюється метаболізм алкоголю в гепатоцитах через мікросомальну P_{450} -етанолоксидантну і каталазну системи.

Надходження значної кількості алкоголю до організму викликає надлишкове утворення ацетил-КоА, який, у свою чергу, ініціює серію синтетичних реакцій, наслідком чого є поява надмірної кількості холестерину, жирних кислот та інших сполук, що, з одного боку, значно підвищують енергетичний потенціал гепатоцитів, а з іншого — сприяють розвитку атеросклерозу.

Порушення метаболізму жирних кислот призводить до утворення тригліцеридів, які є фактором стеатогепатиту. Функціонування алкогольдегідрогеназної системи неоднакове в різних людей. Її можливості індивідуально обмежені, тому в метаболізмі

надлишкової кількості етанолу беруть участь етанолоксидазна і каталазна системи. При цьому витрачаються макроерги, фосфатні сполуки, кисень, утворюються токсичні речовини, і разом із жировою дистрофією виникають некрози гепатоцитів, спостерігається розвиток імунзапальної реакції тканини печінки, що призводить до токсичного гепатиту з прогресуючим перебігом та можливої трансформації в цироз.

Отже, виділяють *два етапи метаболізму алкоголю*:

I — етанол за допомогою АДГ перетворюється на ацетальдегід з вивільненням водню:

II — потенційно токсичний продукт окислення етанолу за допомогою мітохондріального ферменту АДГ₂ (переважно ізоферменту АДГ₂) метаболізується в нетоксичний ацетат.

Система цитохрому P₄₅₀ відіграє незначну роль у метаболізмі незначної кількості алкоголю, однак індукується при його надлишку і набуває великого значення при зловживанні алкоголем.

Патогенез

На сьогодні наявні певні суттєві досягнення у вивченні патогенезу АХП. Результати досліджень C.S. Lieber (2000) довели гепатотоксичність етанолу: навіть за умов наявності в раціоні необхідної кількості протеїнів, вітамінів і мікроелементів етанол викликає значне ураження гепатоцитів на ультраструктурному рівні як у тварин, так і в людей.

У розвитку гепатотоксичного ефекту при виникненні АХП відіграють роль як алкоголь, так і неповноцінне харчування. Фактору алкоголізації відводиться провідна роль, оскільки існує індивідуальна надмежова токсична концентрація етанолу, при перевищенні якої позитивні зміни в раціоні харчування вже не відіграють захисної ролі. Подальше вивчення метаболізму етанолу в організмі висвітлює основні потенційно можливі ланки його гепатотоксичного впливу.

Шляхом окислення через АДГ метаболізується 80–85 % алкоголю з утворенням ацетальдегіду — головного токсичного метаболіту етанолу, а також редуційних еквівалентів у формі НАДН-факторів. Відбуваються зміни окислювально-відновного потенціалу клітин, які ініціюють виникнення й подальший розвиток ураження гепатоцитів. Ацетальдегід — високотоксична сполука, що має як прямий, так і опосередкований вплив на гепатоцити: викликає ураження клітинних мембран шляхом деполі-

меризації білків, змін їх поверхневих антигенів, здійснює безпосереднє ушкодження цитоскелету гепатоцитів, що призводить до порушення елімінації гепатоцитами макромолекул знову синтезованих ліпопротеїдів, глікопротеїдів і альбуміну, накопичення білків і води, та розвитку гепатомегалії. Взаємодіючи з серотоніном, дофаміном і норадреналіном, ацетальдегід утворює сполуки, що надає стимулюють синтез клітинами Іто проколагену I типу й фібронектину, ушкоджують мембрани мітохондрій, призводячи до змін їх функціональної активності. Він зв'язується з білками ДНК, призводячи до функціональних ушкоджень мітохондрій, мікротрубочок, репаративної системи ядерної ДНК, виснаження глутатионистої системи антиоксидантного захисту [1].

Підвищене утворення НАДН є важливою передумовою виникнення стеатогепатиту, змінюючи при цьому окислювально-відновлювальний потенціал гепатоцитів, стимулюючи синтез жирних кислот і тригліцеридів, гальмуючи процеси β-окислення жирних кислот і білкового синтезу, призводячи до гіперлактатемії з ацидозом, порушення порфіринового обміну, підсилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

За допомогою P₄₅₀-етанолоксидазної системи метаболізується 10–15 % алкоголю. Ініційована алкоголем індукція в мікосомах гепатоцитів цитохрому P₄₅₀-2-E₁ розглядається як один із суттєвих патофізіологічних механізмів виникнення і подальшого формування АХП. Індукція P₄₅₀-2-E₁ сприяє розвитку гіперметаболічного стану, підвищеному використанню кисню, що зумовлено підсиленням окисленням НАДН, утворенням ацетальдегіду, активації процесів ПОЛ [7]. Гіперплазія гладкого ендоплазматичного ретикулуму на фоні прогресуючого зниження активності АДГ, збільшення кількості пероксисом, поява збільшених за розміром мітохондрій на початковому етапі АХП розцінюються як компенсаторно-приспосувальна реакція гепатоцитів задля забезпечення постійної рівноваги лактату/пірувату, детоксикації підвищених кількостей ацетальдегіду й окислення жирних кислот.

Важливим механізмом патогенезу АХП є створення надвисокого кисневого градієнту впродовж синусоїдів і розвиток некрозу гепатоцитів у зоні периферичних відділів ацинусів унаслідок гіпоксії й підвищеної потреби органа в кисні. Некробіотичні ефекти етанолу зумовлені декомпенсацією пристосувальних реакцій, характерних для наступних етапів АХП — гепатиту й цирозу.

Морфологічними проявами АХП є гідропічна і балонна дистрофія, утворення тілець Меллорі, центролобулярних некротів гепатоцитів із наступною інфільтрацією їх поліморфноядерними лейкоцитами.

Універсальним патогенетичним механізмом розвитку АХП вважається дезорганізація клітинних та субклітинних мембран унаслідок ініціації ПОЛ на фоні змін стану антиоксидантної системи (АОС) організму. При токсичних ураженнях печінки алкогольного генезу значно підвищується інтенсивність процесів ПОЛ, підсилюється утворення активних форм кисню (АФК), накопичуються продукти пероксидації ліпідів, які при порушенні функціонування АОС призводять до підвищення активності кислих гідролаз, глибокої дезорганізації внутрішньоклітинних структур з подальшим розвитком апоптозу чи аутолізу гепатоцитів та некрозу печінкової тканини [24].

Важлива роль у хронічному ураженні печінки відводиться АФК як факторам прямої цитотоксичної дії на гепатоцити шляхом активації Fas-залежного апоптозу, так і опосередкованої — як факторам ініціації і підтримки ПОЛ.

При хронічному тривалому зловживанні алкоголем зміни у печінковій паренхімі починають набувати незворотного характеру і трансформуються в більш тяжкі стадії АХП або через хронічний гепатит (ХГ), або через мультифакторіальну стимуляцію фіброгенезу у фіброз і цироз печінки.

Фіброз розвивається внаслідок трансформування ліпоцитів (клітин Іто) у фібробласти і міофібробласти. При цьому основними факторами фібротизації вважаються: некроз клітин, підвищення внутрішньоклітинного тиску, викликане збільшенням розмірів гепатоцитів, гіпоксія. Особлива роль у прогресуванні фіброзу належить продуктам ПОЛ. Накопичення ТБК-активних продуктів стимулює функціональну активність ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера), ліпоцитів і підвищення ними продукції колагену III, утворення гідроксипроліну, ініціює підсилення імунного запалення в паренхімі печінки, що в цілому викликає прогресування ХГ і трансформацію його в цироз.

На незворотних стадіях АХП, а саме при хронічному гепатиті (ХГ), алкогольному цирозі печінки, до механізмів подальшого прогресування захворювання можуть втягуватись імунні ураження органа. У ролі антигенів можуть виступати алкогольний гіалін, ацетальдегід [7].

Ацетальдегідні білкові комплекси

мають властивості неоантигенів, ініціюючи продукцію антитіл. Зловживання алкоголем індукує цитохром P₂₅₀ CYP2E₁, зумовлюючи гіперпродукцію вільних радикалів, надлишок яких асоційований з морфологічними змінами печінки.

Хронічне зловживання алкоголем зумовлює розвиток ендотоксемії. Ендотоксини беруть участь у каскаді реакцій, під час яких утворюються цитокіни, TNF- α та інші прозапальні інтерлейкіни. З клітин Купфера під впливом ендотоксинів вивільнюються цитокіни, що викликають продукцію фіброгенних факторів (TGF- β), ініціюючи фіброгенез.

Отже, основними механізмами алкогольного ураження печінки є:

- ушкодження мембран печінкових клітин зі зниженням умісту в них фосфатидилхоліну, порушення ультраструктури мітохондрій, зменшення забезпечення киснем і продукції енергії, необхідних для нормальної життєдіяльності клітини;

- метаболічні порушення, зокрема окислювально-відновних процесів («окислативний стрес»);

- порушення імунних реакцій; запалення, активація процесів фіброгенезу, особливо в третій зоні, підвищення колагеногенезу, стимуляція канцерогенезу;

- зростання ступеня ендотоксемії, що стимулює процеси фібротизації печінки.

Фактори ризику розвитку АХП: доза і тривалість вживання алкоголю, генетична схильність, жіноча стать, дефіцит харчування, інфікованість вірусами гепатиту В і С.

Варіанти клінічного перебігу

Розрізняють декілька форм алкогольного ураження печінки. До початкових зворотних змін належать алкогольна гепатомегалія й алкогольна дистрофія печінки; до проміжних, на ранніх стадіях також зворотних, але в умовах тривалої алкогольної інтоксикації повільно еволюціонуючих у ЦП, належить гострий алкогольний гепатит. Кінцева, незворотна форма, — ЦП, що є наслідком алкогольного фіброзу, гострого і хронічного гепатиту.

Діагноз алкогольного ураження печінки базується на виявленні у хворого клінічних (гепатомегалія), лабораторних ознак ураження печінки при виключенні інших етіологічних факторів, перш за все вірусної інфекції, а за наявності холестази — механічної перешкоди в позапечінкових жовчовивідних шляхах. Діагностичні

труднощі пов'язані з частим наміром хворих приховати зловживання алкоголем і нерідко відсутністю зовнішніх ознак алкоголізму. незвичайним різновидом системних уражень, які можуть замаскувати ураження печінки.

Основні діагностичні критерії різних стадій АХП наведені в табл. 3

Алкогольний стеатогепатит

Алкогольна гепатомегалія зустрічається у 20 % хворих на хронічний алкоголізм. Скарги хворих при цьому відсутні. Клінічно визначається один симптом — збільшення печінки, функціональні проби печінки не порушені. При морфологічному дослідженні виявляється не тільки накопичення в цитоплазмі гепатоцитів великих крапель нейтрального жиру, але й гіперфункція ферментних систем (АлДГ, каталаза і мікосомальна станолоксидуюча система), які метаболізують етанол, а також за-

тримка в печінці деяких транспортних білків, які нею синтезуються.

Алкогольний стеатогепатит виявляється у 90 % хворих на хронічний алкоголізм, має безсимптомний перебіг і часто діагностується випадково. У половині випадків цей стан не викликає суб'єктивних відчуттів, в інших спостерігається незначне відчуття тяжкості в правому підребер'ї, деколи втомленість. Клінічно завжди виявляється гепатомегалія, яка часто досягає понад 6–7 см. Печінка при цьому щільна, зовсім безболісна. Жовтяниці не характерна, інколи відзначається субіктеричність склер. Функціональні проби печінки не змінені, у частини хворих спостерігається незначне підвищення активності трансаминаз, ультрасонографічні ознаки гіперехогенності структури паренхіми.

Крім зловживання алкоголем, стеатоз зумовлений іншими факторами (ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет II типу, приймання ряду лікарських засобів — глюкокортикоїдів,

Таблиця 3. Критерії діагностики АХП (А.В. Калінін, 2005)

Ознаки і симптоми	Лабораторні тести	Морфологічні зміни
Стеатоз печінки		
Безсимптомний перебіг, гепатомегалія, нудота, блювота, біль у правому верхньому квадранті живота, якщо пацієнт недавно пиячив	Функціональні печінкові тести нормальні \uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ; \uparrow ГГТП, \uparrow ЛФ (незначно)	Макро- і мікроевезикулярний стеатоз
Гострий алкогольний гепатит		
Помірна активність: слабкість, анорексія, гепатомегалія	\uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ; \uparrow ГГТП	Дистрофія гепатоцитів, тільця Меллорі
Виражена активність: більш виражені слабкість, анорексія, гепатомегалія, лихоманка, асцит, енцефалопатія, схуднення, поліневропатії	\uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ; \uparrow ГГТП, гіпоальбумінемія, \uparrow протромбінового часу, \downarrow К*, \uparrow креатиніну	Гігантські мітохондрії, запальна інфільтрація і фіброз портальної зони, колагеноз простору Діссе
Холестатичний: гепатомегалія, виражена жовтяниця	\uparrow ЛФ, \uparrow білірубін, \uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ, \uparrow ГГТП, \uparrow холестерин	Піниста дегенерація (мікроевезикулярний жир, запалення, дезорганізація органел)
Хронічний алкогольний гепатит		
Слабкість, гепатомегалія, симптоми портальної гіпертензії у 40–50 % хворих. Більш ніж у 50 % пацієнтів клінічна симптоматика відсутня	\uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ, \uparrow ГГТП	Запальна інфільтрація перипортальної зони (постійно), ступінчасті некрози (рідше)
Цироз печінки		
Слабкість, анорексія, схуднення, жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія, симптоми портальної гіпертензії. Розвиток ускладнень (енцефалопатія, кровотеча з вен стравоходу, спонтанний перитоніт)	\uparrow білірубін, \uparrow АсАТ > \uparrow АлАТ, \uparrow ЛФ, \uparrow ГГТП, \uparrow протромбінового часу, тромбоцитопенія, гіпергаммаглобулінемія, гіпоальбумінемія	Мікронодулярний тип (формування регенеративних вузлів уповільнено внаслідок інгібуєного ефекту алкоголю)

Примітки: АлАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспартатамінотрансфераза, ЛФ — лужна фосфатаза, ГГТП — гамма-глутаміламінотрансфераза.

аміодарону, талоксифену, тетрацикліну, НПВЗ), мальабсорбції різного генезу.

Алкогольний стеатоз може поєднуватися з синдромом Циве, що характеризується гіперліпопротеїнемією і гемолітичною анемією з жовтяницею.

Алкоголізм призводить до надлишкового утворення в печінці колагенових волокон. Однак як самостійне захворювання фіброз звичайно не проявляється клінічною симптоматикою і функціональними порушеннями. Критерії діагностики морфологічні. На відміну від цирозу при фіброзі часточкова архітектура печінки зберігається.

Гострий алкогольний гепатит

Гострий алкогольний гепатит (ГАГ) виявляється в 30–35 % випадків хронічного алкоголізму, розвивається при систематичному вживанні алкоголю і характеризується некрозом гепатоцитів, запальною інфільтрацією портальних трактів, переважно полінукліарними лейкоцитами та наявністю в гепатоцитах алкогольного гіаліну.

ГАГ розвивається у хворих на хронічний алкоголізм на фоні стеатогепатиту, алкогольного фіброзу, ХГ, ЦП — звичайно після вживання алкоголю в особливо великих дозах. Розвитку алкогольного гепатиту сприяє неповноцінне харчування. Незалежно від попереднього ураження печінки ГАГ має певні гістологічні прояви. Першочергова роль відводиться гіперпродукції імунокомпетентними клітинами прозапальних цитокінів: TNF- α та індукованих ним інтерлейкінів 1, 2, 6, 8.

У початковій стадії спостерігаються стеатонекрози гепатоцитів без алкогольного гепатиту і запальної інфільтрації портальних трактів. У розгорнутій стадії при тривалому зловживанні алкоголем спостерігаються централобулярно розташовані стеатонекрози і алкогольний гіалін на фоні стеатогепатиту, що пов'язано з підвищеною чутливістю до зумовленої алкоголем гіпоксії вищезазначених структур печінки [2].

ГАГ протікає клінічно маніфестно, з вираженою жовтяницею, явищами гепатоцелюлярної недостатності (ГЦН), ознаками портальної гіпертензії, рідше холестазу.

Продромальний період при ГАГ відсутній. Відзначаються загальна слабкість, підвищення температури тіла, нудота, блювота, часто сильний

біль в епігастрії, гепатомегалія, біль при пальпації печінки, спленомегалія, асцит, анасарка.

Клінічними проявами ГАГ є жовтяниця, гарячка, симптоми алкогольної абстиненції (тремтіння, пітливість, збудження). Часто спостерігаються нудота, блювання, біль у верхній половині живота. Більшість хворих неадекватна — ейфорична або, навпаки, пригнічена. Як правило, спостерігаються явища ГЦН, але її ступінь не завжди корелює з тяжкістю ураження печінкової тканини.

Печінка збільшена, при пальпації м'якувата, але більш щільна, ніж при інших гострих гепатитах. Набряково-асцитичний синдром спостерігається більш часто, ніж при гострому вірусному гепатиті, і є прогностично несприятливою ознакою. Для ГАГ важкого ступеня характерна наявність енцефалопатії, жовтяниці (білірубін до 100 мкмоль/л), набряково-асцитичного та геморагічного синдромів.

Особливості змін лабораторних показників: підвищення активності амінотрансфераз у 2–3 рази, ГГТП — більш ніж у 3–5 разів вище від норми, нерідко наявність гіперхолестеринемії та β -ліпопротеїдемії, зростання рівня сечової кислоти в сироватці крові. Холестатичний синдром, нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, прискорення ШОЕ зустрічаються більш часто, ніж при гострих вірусних гепатитах. Ризик розвитку важкого (блискавичного) ГАГ збільшується при одночасному прийманні НПЗП, а саме парацетамолу.

Для ГАГ характерні розвиток лейкоцитозу, нейтрофілозу, анемії, гіперхолестеринемії, висока гіпербілірубінемія при незначній гіпертрансфераземії. ГАГ може протікати у поєднанні з іншими ураженнями печінки алкогольної етіології — стеатогепатитом, ЦП. За наявності синдрому холестазу захворювання клінічно подібне до підпечінкової жовтяниці, з якою в цих випадках повинна проводитися диференціальна діагностика.

Вирішальне значення в прогресуванні алкогольної гепатопатії мають викликані алкоголем некротичні, фіброзуючі та імунологічно зумовлені процеси в печінці. Прогностично несприятливі повторні епізоди ГАГ або розвиток його на фоні сформованого ЦП.

Лікування ГАГ включає лікувальні заходи, що збігаються з такими при загостренні хронічного алкогольного гепатиту. Адекватне харчування включає дієту з енергетичною цінністю понад 2000 ккал/добу з умістом білка 1 г/кг маси та збагачену вітамінами, особливо групи В.

Додатково з перших годин призначають преднізолон. Початкова доза при внутрішньовенному введенні становить 300 мг/добу протягом 2–3 діб, потім продовжують приймання препарату усередину: 1-й тиждень — 40 мг/добу; 2-й — 20 мг/добу; 3-й — 10 мг/добу; 4-й тиждень — 5 мг/добу.

У 13 рандомізованих контрольованих дослідженнях за даними метааналізу доведено вірогідне підвищення безпосередньої виживаності хворих за умов включення до складу лікувальних комплексів глюкокортикоїдів [2].

Новим напрямком у лікуванні ГАГ є застосування препаратів з антицитокіновими властивостями — химерних антитіл до TNF- α (інфліксимаб), що вводиться в дозі 5 мг/кг одноразово, зумовлюючи зменшення до мінімальних значень концентрації TNF- α , IL-1 β , 6, 8, IFN- γ [26]. Доведена перевага комбінації інфліксимабу з преднізолоном над результатами монотерапії преднізолоном, що виявлялось у більш ефективному зниженні концентрації IL-6, 8 та індексу Меддрей в 2,8 рази [25].

За умов резистентності до стандартних методів терапії препаратом вибору є етанерсепт — димер позаклітинної частки TNF- α 75 р, кон'югований з Fc-фрагментом людського IgG $_1$, який блокує розчинний TNF- α [22].

Ефективним інгібітором продукції TNF- α є пентоксифілін, що знижує летальність серед хворих на ГАГ важкого ступеня з 46 % у групі плацебо до 25 % на фоні перорального приймання препарату в дозі 1200 мг/добу впродовж 4 тижнів [17].

Антибактеріальні засоби застосовуються з метою профілактики та лікування інфекційних ускладнень, зменшення ступеня ендотоксемії. Препаратом вибору є цефалоспорины II та III покоління, амоксициліну клавуланат, а для пригнічення синтезу ендотоксину застосовують комбінацію пероральних фторхінолонів III–IV покоління і метронідазолу.

Після закінчення курсу інтенсивної терапії призначають адеметіонін по 400–800 мг внутрішньовенно крапельно з наступним переходом на пероральне приймання препарату в дозі 800–1200 мг/добу терміном до 1,5–3 місяців. Приймання ціанокобаламіну гідрохлориду та фолієвої кислоти особливо доцільно у хворих на алкоголізм при макроцитозі або мегацитозі еритроцитів.

Хронічний алкогольний гепатит (ХАГ)

Клінічні та біохімічні загострення ХАГ аналогічні іншим етіологічним

формам ХГ, у тому числі й вірусної етіології. У зв'язку з цим при встановленні діагнозу необхідно виключити інші етіологічні фактори ХГ. Діагноз у пацієнта, який зловживає алкоголем, підтверджується помірно вираженим цитолізом за відсутності ознак портальної гіпертензії та печінкової недостатності, а також гістологічних ознак циротичної трансформації печінки.

ХАГ протікає малосимптомно і характеризується помірно вираженою гепатомегалією, незначними порушеннями функціонального стану печінки, відсутністю жовтяниці. Алкогольна абстиненція призводить до усунення патологічних змін. У випадку продовження вживання алкогольних напоїв імовірність прогресування запалення і фіброзу складає 40–60 %.

Алкогольний цироз печінки

Цироз печінки — термінальна стадія ураження печінки, характеризується гепато- і спленомегалією, ГЦН і портальною гіпертензією.

Алкогольний цироз розвивається приблизно в 15–20 % осіб, які зловживають алкогольними напоями впродовж 5–20 років, частіше в чоловіків. ЦП розвивається швидше і проходить більш зловісно при поєднанні алкоголізму й вірусного гепатиту в минулому [3].

На алкогольну етіологію цирозу печінки вказують такі показники:

1. Довготривале вживання алкоголю.
2. Вік пацієнтів понад 40 років.
3. Псевдокушингоїдний і псевдогіпертиреоїдний статус хворих, своєрідна ейфорична манера поведінки, збільшення навколоушних залоз, телеангіоектазії, особливо в зоні декольте.
4. Позапечінкові прояви алкоголізму (периферичні неврити, міопатії, атрофія м'язів, енцефалопатія, кардіоміопатія, панкреатит, ерозивний гастрит, рецидивуюча пневмонія).
5. Нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, зростання ШОЕ, рівня IgA, значна активність ГГТП.
6. Морфологічні критерії: центролобулярне скупчення гіаліну (тілця Меллорі), нейтрофільна реакція навколо гепатоцитів, великокравинне ожиріння гепатоцитів, відносно збереження портальних трактів, перицелюлярний фіброз (гістологічний малянок відповідає мікронодулярному цирозу).

Відмова від алкоголю й медикamentозна терапія дозволяють досягти ремісії і навіть стабілізації патологічного процесу.

Перебіг алкогольного цирозу важ-

ко прогнозувати, але потрібно відзначити, що жовтяниця, асцит, енцефалопатія, кахексія та зменшення рівня альбумінів сироватки є несприятливими симптомами, за наявності яких хворому можуть загрожувати небезпечні для життя ускладнення, насамперед кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. Слід ураховувати загальний вигляд алкоголіка: обличчя одуте, з почервоною шкірою, дрібними телеангіектазіями, багряним носом п'яниці, маленькими крапельками поту, тремор повік, губ, язика, набряклість повік із ціанотичним відтінком і потовщенням краєм. Судини склер розширені та ціанотичні. Часто спостерігаються сліди побутових травм.

Початкова стадія алкогольного ЦП частіше безсимптомна, хоча при об'єктивному обстеженні виявляється збільшення печінки, часто значне. У розгорнутій стадії переважають диспептичні скарги — втрата апетиту, блювання, поноси, зумовлені портально-гіпертензивною гастропатією і алкогольним панкреатитом. Недостатність екскреторної функції підшлункової залози та порушення всмоктування в кишечнику в ряді випадків пояснюють різке схуднення. Порушення інкреторної функції залози призводить до розвитку цукрового діабету.

Системна дія хронічної алкогольної інтоксикації призводить до поліневритів, міопатії, атрофії м'язів, випадіння волосся, атрофії яєчок. При алкогольному цирозі печінки більш часто, ніж при ЦП іншої етіології, зустрічаються телеангіоектазії і контрактура Дюпюїтрена. Довготривале вживання алкоголю виявляє безпосередній токсичний вплив на гонади, призводячи до їх атрофії та розвитку імпотенції. Саме цей процес разом із порушенням метаболізму естрогенів, наслідком якого є зростання їх рівня в крові, викликає утворення судинних «зірочок», долонної (пальмарної) еритеми, сприяє розвитку гінекомастії. Крім того, алкоголізм викликає ураження нирок, серця, помірну артеріальну гіпертензію.

Клінічна картина загострень алкогольних цирозів проявляється ГАГ, який приєднується на фоні тривалого пияцтва. Залежно від переважання тих або інших симптомів виділяють декілька варіантів алкогольних цирозів (А.И. Хазанов, 1988):

1. Больовий варіант характеризується переймистим болем у верхніх відділах живота, особливо в правому підребер'ї, іноді оперізуючим. Об'єктивно: позапечінкові ознаки гострого гепатиту і ЦП,

гепатоспленомегалія, лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом, гіпертрансфераземія, диспротеїнемія.

2. Жовтяничний або гепатоподібний варіант характеризується приєднанням ГАГ. Жовтяниця помірна, нестійка, одночасно спостерігається підвищення температури тіла, диспептичні явища. Жовтяниця може бути зумовлена холестазом і поєднуватися зі свербіжем шкіри, підвищенням холестерину й лужної фосфатази. Діагностичні труднощі виникають при швидкому розвитку інтенсивної механічної жовтяниці, зумовленої супутнім панкреатитом.

3. Гепатомегалічний варіант. Гепатомегалія спостерігається у 85 % хворих на алкогольний ЦП. Її розміри та консистенція залежать від стадії цирозу. Вона може бути збільшена навіть тоді, коли у хворих ще відсутні скарги. Поступово печінка стає щільною, а в термінальній стадії розміри її зменшуються. У частини хворих гепатомегалія переважає в клінічній картині захворювання або є головною його ознакою. Селезінка збільшується значно пізніше, ніж при вірусному цирозі, і в більшості хворих спленомегалія відсутня навіть у розгорнутій стадії.

4. Асцитичний варіант. Асцит у розгорнутій стадії хвороби буває значно частіше, ніж при вірусному цирозі. У стадії сформованого цирозу він зустрічається у 77 % хворих. У частини хворих асцит є причиною першого звернення до лікаря. Асцит, що швидко розвивається на фоні алкогольного цирозу, викликає значні труднощі і потребує розмежування з пухлинами черевної порожнини й печінки. Він іноді може спостерігатися на фоні незмінних функціональних проб печінки. При алкогольному цирозі асцит розвивається раніше, ніж при вірусному.

У термінальній стадії хвороби найбільш часто приєднуються печінкова кома, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу або рідше шлунка (гепатогенна виразка), тромбоз ворітної вени, формується рак печінки. Смерть настає від кровотечі і коми, яка часто розвивається слідом за кровотечею.

Енцефалопатія частіше є безпосередньою причиною смерті. В окремих хворих смерть настає через кілька місяців — рік після появи енцефалопатії. Асцит виявляється у 84 % хворих у термінальній стадії цирозу печінки, при цьому у 22 % хворих не раніше ніж за місяць до смерті. В останніх випадках тривалість життя з моменту виявлення асциту становить від 5 міс. до 3 років. Трансформація ЦП у цироз-рак досягає 15 %.

Тривалість життя хворих після встановлення ЦП залежить від тривалості пияцтва. Серед тих, хто продовжує зловживати алкоголем, 5-річна виживаність становить менше 50 %, а серед тих, хто припинив вживати алкоголь, понад 70–75 %.

Алкоголізм супроводжується не лише ураженням печінки, але і психічними розладами, змінами особистості, поліорганною недостатністю. При вживанні досить невеликих доз алкоголю спостерігаються зменшення психічного напруження, підвищується настрій, з'являються відчуття розквітості, надмірної веселості. Але ці відчуття є тимчасовими і при подальшому збільшенні дози алкоголю відбувається їх зміна на стан збудження зі значним зменшенням здібності до самоконтролю, критичної оцінки ситуації, часто з агресивним або пригніченим настроєм. Переконаливо доведено, що після разового приймання алкоголю у здорової людини слідові концентрації етанолу зберігаються в організмі до 2 тижнів, особливо цей факт стосується тканин ЦНС, насамперед кори головного мозку, де довше за все виявляється алкоголь.

Високий рівень смертності серед людей працездатного віку, прихований перебіг нерідко під маскою інших захворювань, несприятливий вплив на наслідки привертають увагу до алкоголізму як до суттєвої проблеми нації взагалі.

Базисна терапія АХП на стадії ЦП включає:

- профілактику кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу шляхом застосування неселективних β -адреноблокаторів або пролонгованих нітратів, а також їх комбінації;
- лікування набряково-асцитичного синдрому (низькосольова дієта, антагоністи альдостерону (100–400 мг/добу) у комбінації з петльовими діуретиками — фуросемідом (40–160 мг/добу), інфузії альбуміну;
- нормалізація трофологічного статусу: збалансована дієта, спеціальні амінокислотні суміші для ентерального та парентерального харчування;
- вплив на патогенетичні ланки прогресування АХП (гепатопротектори, інгібітори прозапальних цитокінів, дезінтоксикаційна терапія).

Принципи лікування хворих на алкогольний ЦП включають, перш за все, дезінтоксикаційну терапію: внутрішньовенне введення 5–10 % розчину глюкози (крапельно), есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) — есенціале Н 250–500 мг, адеметіоніну (400–800 мг/добу), L-аргініну L-глутамат 40 % розчину — 5 мл та інших препаратів аналогічно до терапії хроніч-

ного алкогольного гепатиту. Надалі на фоні базисної терапії проводиться симптоматичне лікування, у тому числі з приводу ускладнень ЦП (енцефалопатія, портальна гіпертензія, асцит тощо).

Після закінчення основного курсу лікування рекомендовано приймати ЕФЛ по 1,8 г/добу або адеметіонін по 800–1200 мг/добу впродовж 3–6 місяців. Терапія ефективна лише при відмові від алкоголю, інакше безумовною є подальша трансформація ХАГ у ЦП.

Результати численних досліджень свідчать про високу клінічну ефективність гепатопротекторів на основі ЕФЛ при АХП. Головним активним компонентом ЕФЛ (екстрактів соєвих бобів високого ступеня очищення) є фосфатидилхолін з високим вмістом поліненасичених жирних кислот (лінолевої, ліноленової, олеїнової). У випадку екзогенного застосування ЕФЛ виступають як структурні і функціональні елементи усіх біологічних мембран клітин, ліпопротеїдів, споріднених до ендогенних, і саме тому нетоксичних для організму [4, 20].

Механізми лікувальної дії ЕФЛ при АХП пов'язані:

- 1) з прямою неферментною інгібіцією ПОЛ, нейтралізацією АФК і вільних радикалів екзогенним фосфатидилхоліном, оскільки останній має антиоксидантні властивості;
- 2) замісною функцією — відбудова фосфоліпідами ушкоджених ланок ліпідних структур цитоплазматичних і субклітинних мембран;
- 3) забезпеченням необхідних для нормального функціонування фізіохімічних характеристик мембран;
- 4) зниження фіброгенного ефекту етанолу та запобігання розвитку септального фіброзу шляхом зниження синтезу колагену та пригнічення окисного стресу.

Гепатопротектори на основі ЕФЛ розрізняються за ступенем очищення: з вмістом фосфатидилхоліну 72–76 і 92–96 %; і ті, що відповідають стандартам (3-sn-фосфатидил)-холіну, якого існує сім видів залежно від вмісту жирних кислот. За найоптимальнішим вважають оригінальний препарат ЕФЛ з переважаючою кількістю 1,2-дигліцеролфосфатидилхоліну (вміст близько 52 %) — есенціале Н і есенціале форте Н, який вигідно відрізняється від генеричних препаратів ЕФЛ.

Есенціале форте Н призначають по 2 капсули 3 рази на день (1,8 г/добу) впродовж 3 місяців. Доцільним є комбіноване застосування препарату: есенціале Н по 5–10 мл (250–500 мг) внутрішньовенно і одночасно

есенціале форте Н по 1,8 г/добу перорально — 10–15 днів з поступовим продовженням приймання препарату перорально до 3 місяців курсами 2–3 рази на рік або тривалий термін (впродовж 6–12 міс.). Саме такий спосіб застосування препарату дозволяє підвищити ефективність лікування в більш короткі терміни.

Результати подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень свідчать про чіткий позитивний ефект 8-тижневого приймання препарату ЕФЛ у хворих на АСГ, що виявлявся у вірогідному зниженні показників цитолізу (АЛТ, АсАТ) та холестази (лужна фосфатаза, ГГТП) [21]. Отримано надзвичайно важливі результати щодо збільшення тривалості життя хворих на ГАГ на фоні лікування ЕФЛ [23].

Найпоширенішою за призначенням для лікування АХП і найрізноманітнішою за кількістю препаратів є група гепатопротекторних засобів на основі біофлавоноїдів — поліфенольних сполук, які мають рослинне походження і широкий спектр фармакодинамічної дії. Найбільш вивченими є антиоксидантні властивості даних препаратів, наявність яких і пояснюється гепатопротекторний ефект біофлавоноїдів. Існують дані стосовно антиоксидантної активності препаратів на основі трави гороху посівного, суплідь вільхи клейкої, рутки лікарської, кореневища куркуми довгої, екстракту листя артишоку і фітокомпозицій.

Механізм дії силімарину і його головного ізомеру силібініну базується на трьох біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, антиоксидантному та метаболічному. Провідним у фармакодинаміці силібініну є мембраностабілізуючий вплив, що реалізується завдяки прямій біохімічній взаємодії силібініну з мембранами гепатоцитів і його здатності інгібувати активність циклічного аденозинмонофосфату, а також опосередковано — через наявність протіокислювальних та метаболічних властивостей. Силімариновмісні препарати відрізняються за якістю силімаринового продукту, а саме за кількістю в загальній суміші силібініну і його біодоступністю. Порівняльні дослідження виявили різний кількісний вміст активного компоненту силімарину в препаратах [12].

Тенденції до підвищення ефективності силімариновмісних гепатопротекторів реалізувались у створенні комбінованих препаратів на основі флавоноїдів декількох рослин — розторопші плямистої, рутки лікарської, розторопші плямистої, куркуми, чи-

стотила великого; а також у комплексі з вітамінами групи В. Вищезазначені препарати призначають по 1–2 капсули 3 рази на день за 30 хв до вживання їжі; термін призначення — до 3 міс.

Тривале застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при ХДЗП сприяє покращенню функціональних показників, гістологічної структури печінкової паренхіми, особливо за наявності синдрому холестазу. Терапевтичний ефект УДХК зумовлений підвищенням її концентрації у жовчі та гепатоцитах (до 96 % від основного пулу), що усуває негативний вплив токсичних жовчних кислот. УДХК призначають в дозі 10 мг/кг маси, розподіляючи добову дозу на 3 прийоми; термін лікування до 3–4 місяців [14].

Перспективним напрямком вважається створення і використання в терапії АХП гепатопротекторних засобів на основі біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь у метаболічних процесах печінки в організмі людини. Так, широко застосовуються препарати адеметіоніну — 5-аденозил-L-метіоніну, який входить до складу тканин людини, ендогенно синтезується з метіоніну та аденозину і є унікальним фізіологічним субстратом багатьох фізіологічних реакцій (транسمетилювання, транссульфатування, амінопропілювання), що обумовлюють синтез ліпідів, нормальне функціонування білкових транспортних систем, покращання стану біомембран, нормалізацію обміну глутатіону й підвищення детоксикуючої функції печінки, позитивний вплив на обмін жовчних кислот, процеси білкового рибосомального синтезу й регенерації гепатоцитів. Важливим фармакологічним ефектом адеметіоніну є антидепресивна дія, що має велике значення в терапії хворих на АХП та токсичний гепатит унаслідок дії наркотичних речовин.

Препарат також має антихолестатичний ефект. Застосування адеметіоніну у хворих на алкогольний ЦП класів А і В (за класифікацією Чайльда — Пью) призводить до зниження летальності з 29 до 12 %. Призначення хворим на ЦП алкогольної етіології адеметіоніну зумовило зниження випадків смертності та необхідності у трансплантації печінки порівняно з плацебо з 30 до 16 %. Проте ці зміни виявилися невірогідними [27].

Адеметіонін спочатку призначають у дозі 5–10 мл (400–800 мг) внутрішньовенно 10–14 днів, потім по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 рази на день упродовж 2–3 міс.

Відносно новою групою гепатопротекторів є препарати на основі аміно-

кетокислот (аргінін, орнітин, глутамат, аспартат, α -кетоглутарат тощо), вплив і клінічна ефективність яких у хворих на ХДЗП продовжують активно вивчатися. Дані щодо порушення в печінці обміну холину, бетаїну, метіоніну при хронічній етаноловій інтоксикації обґрунтовують доцільність їх додаткового екзогенного введення як сполук, необхідних для синтезу фосфоліпідів і здатних попереджати стеатогепатит.

На моделі токсичного гепатиту L-аргініну L-глутамат реалізує виражений мембраностабілізуючий ефект, зменшуючи інтенсивність ПОЛ, стимулює репаративні процеси у клітинах печінки, відновлює активність системи цитохром P_{450} . Під впливом препарату зменшуються прояви цитолітичного синдрому, рівень білірубину крові, підвищується білоксинтезуюча функція печінки, нормалізуються метаболічні процеси в гепатоцитах. L-аргініну L-глутамат сприяє відновленню процесів етерифікації холестерину в печінці, активує ключовий фермент біосинтезу холестерину — оксиметилглутарил-CoA-редуктази, активність якої за принципом зворотного зв'язку регулює концентрацію холестерину в крові. При застосуванні L-аргініну L-глутамату у хворих на ХДЗП різного генезу в мінімальній дозі (0,25 г 2–3 рази на день) при тривалих курсах терапії (1,5–2 місяці) виявляється нормалізуючий вплив на прояви астеноного, астеноневротичного синдромів. Отримані дані стосовно позитивного впливу L-аргініну L-глутамату на обмін сполучної тканини, що зумовлений гальмуванням синтезу глікогену та глікозамінгліканів, підсиленням продукції протеогліканів з антиоксидантними властивостями, активацією колагенолітичної активності плазми крові у хворих на широз печінки та гальмування неконтрольованого протеолізу у хворих на ХГ [12].

Одним із механізмів дії лактулози є антиендотоксемічний ефект, зменшення продукції ендотоксину, що є прооксидантом. Ендотоксин, що продукується грамнегативною протеолітичною флорою (ешерихії, бактероїди) товстої кишки, стимулює через систему «TNF- α — інтерлейкіни» функцію клітин Купфера та Іто, викликаючи підвищене колагеноутворення та імунне запалення в печінці [6].

Включення в лікувальні комплекси лактулози сприяє зниженню активності зірчастих ретикулоендотеліоцитів та ліпоцитів, що супроводжується гальмуванням фібротизації печінки та зниженням імунного запалення в печінковій тканині. Крім того, лактулоза знижує токсичний ефект ен-

дотоксину на організм і підвищує детоксикуючу функцію печінки [5, 18]. Призначення лактулози хворим на ХАГ на фоні лікування ЕФЛ сприяє підвищенню детоксикуючої функції печінки, резистентності гепатоцитів, значному покращенню та нормалізації усіх функціональних проб печінки, що більш виражені, ніж при монотерапії ЕФЛ [19].

З метою корекції диспептичних явищ застосовують панкреатин 10 000 ОД по 1 капсулі 3–4 рази на день під час приймання їжі.

У всіх випадках алкогольного ЦП має місце дефіцит вітамінів А, С, групи В, фолієвої кислоти, що зумовлює доцільність призначення вітамінних препаратів. Можливе призначення комплексу вітамінів групи В по 1 таблетці 2 рази на день до 1–1,5 місяця. Призначення вітаміну B_{12} (200–500 мкг) та фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу особливо доцільне у хворих на алкоголізм при макроцитозі або мегалобластозі еритроцитів. В усіх випадках доцільним є призначення фолієвої кислоти (5 мг/добу) та аскорбінової кислоти (300 мг/добу) терміном 3 тижні.

У 25–30 % випадків АХП поєднується з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС). Алкоголь і HCV-інфекція є незалежними факторами ризику ЦП, кожен із яких сам по собі здатен викликати ушкодження печінки. HCV підвищує ризик розвитку ЦП. У великій кількості досліджень показано негативний вплив небезпечних доз алкоголю на перебіг ХВГС, що прискорює процеси фібротизації та ЦП і погіршує прогноз життя пацієнтів [9]. Доведено, що відмова хворих на ХГ поєднаної етіології (алкоголь + HCV) від вживання алкоголю через 6 міс. призводить до зниження рівня вірусного навантаження в 7,1 раза порівняно з особами, які не дотримувались алкогольної абстиненції [15].

Прогноз

Летальність при ГАГ складає 5–10 %, що в 10–20 разів перевищує цей показник при гострому вірусному гепатиті. Повторні захворювання ГАГ супроводжуються високою летальністю (15–25 %). У 30 % хворих хронічне алкогольне ураження печінки закінчується первинним раком печінки.

Перебіг алкогольного ЦП важко прогнозувати. Жовтяниця, асцит, енцефалопатія, кахексія та зменшення рівня альбумінів сироватки є несприятливими симптомами. За наявності яких хворому можуть загрожувати небезпечні для життя ускладнення,

насамперед кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. Високий рівень смертності серед людей працездатного віку, прихований перебіг нерідко під маскою інших захворювань, несприятливий вплив на нащадків привертають увагу до алкоголізму як до суттєвої проблеми нації взагалі.

Хворі на АХП повинні перебувати на диспансерному обліку в поліклініці (сімейній амбулаторії) та консультуватись із гастроентерологом та наркологом. Вони підлягають огляду не рідше 1 разу на 6 міс. з метою контролю за дотриманням режиму абстиненції, проведення співбесід із хворим та його родичами.

Хворі на ЦП алкогольної етіології — потенційні кандидати на трансплантацію печінки.

Трансплантація печінки — метод вибору при термінальних стадіях ураження органа. 20 % випадків трансплантації печінки проводиться у хворих на алкогольний ЦП. Для проведення трансплантації необхідна повна відмова від вживання алкоголю (не менше ніж 6 місяців), повинні бути відсутні клінічні ознаки алкогольного гепатиту (група С за Уайльд — Пью); стабільне соціально-економічне становище; наявність місця роботи, куди хворий повернеться після операції; відсутність алкогольного ураження інших органів [16].

За даними Європейського реєстру трансплантації печінки з приводу АХП (1997), річна виживаність склала 81 %. 5-річна — 61 %. Рецидиви АХП після трансплантації виникають в 10–30 % випадків у зв'язку із зловживанням алкоголем.

Подальше вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку та перебігу АХП на доказовій основі дозволить створити нові ефективні гепатопротекторні засоби з вираженим антифібротичним та протизапальним механізмами дії.

Література

1. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 4–9.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 4–9.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Миклош, 2007. — 602 с.
4. Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при

лекарственных поражениях печени // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 46–48.

5. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрыпник И.Н., Гуцало Е.В. Дуфалак (лактолоза): классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 2. — С. 64–72.

6. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Скопиченко С.В. Эффективность эссенциале-Н, симепару і лактулозы та їх комбінацій у комплексній терапії хронічних токсичних гепатитів // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Матер. III Республ. науч.-практ. конф. (Харьков, 16–17. XI.2000) / Под ред. акад. Л.Т. Малай. — Харьков, 2000. — С. 221–223.

7. Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 62–63.

8. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. — 2005. — № 1. — С. 48–54.

9. Маевская М.В. Хронический гепатит С и алкоголь // Фарматека. — 2006. — № 9. — С. 1–5.

10. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами // Фарматека. — 2005. — № 14. — С. 25–31.

11. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2002 рік: Статист. довідник / Під ред. А.В. Підаєва. — К., 2003. — 134 с.

12. Скрипник І.М. Гепатопротектори: сучасні підходи до призначення і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки // Нова медицина. — 2004. — № 6. — С. 32–35.

13. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 6–15.

14. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісник фармакології та фармації. — 2001. — № 3–4. — С. 18–25.

15. Шарофеева О.П., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Влияние отказа от употребления алкоголя на вирусную нагрузку больных хроническим гепатитом сочетанной этиологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 26–30.

16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук-во: Пер. с англ. / Под ред.

3.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 864 с.

17. Akriviadis E., Bolta R., Brigg W. et al. Pentoxifyllini improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.

18. Degtjaryova I., Skrypnyk I., Osjodlo G., Skopichenko S. Interrelation of microbiocenotical disturbances of the bowel and cholesterol calculosis forming // J. Hepatology. — 2001. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 231.

19. Degtjaryova I., Skrypnyk I., Skopichenko S., Tarasenko L. Arginase blood activity as an index of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients // Gut. — 2001. — Vol. 49, Suppl. III. — № 3132 / 9th United European Gastroenterology Week (The Netherlands, Amsterdam, October 6–10, 2001).

20. Kharbanda K.K., Mailliar M.E., Baldwin C.R. et al. Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway // J. Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 314–321.

21. Knuechel F. Double blind study in patient with alcohol-toxic fatty liver // Med. Welt. — 1985. — Vol. 30. — P. 411–416.

22. Menon K.V., Stadheim L., Kamat P.S. et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patient with alcoholic hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 255–260.

23. Panos M.Z., Polson R., Johnson R. et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Europ. J. Gastroenterology, Hepatology. — 1990. — Vol. 2. — P. 351–355.

24. Rost D., Welker A., Welker J. et al. Liver-homing of purified glucose oxidase: a novel in vivo model of physiological hepatic oxidative stress // J. Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 3. — P. 482–491.

25. Shuller Peres A., San Martin F.C. Controlled study using multiply-unsaturated phosphatidylcholine in comparison with placebo in the case of alcoholic liver steatosis // Med. Welt. — 1985. — Vol. 72. — P. 517–521.

26. Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor — alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatology. — 2003. — Vol. 38, № 3. — P. 419–425.

27. Wakim-Fleming J., Mullen K.D. Long-term management of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9, № 1. — P. 135–149. □